

**Über die theoretischen Grundlagen
der Therapie mit Nor-Testosteronen
und ihre klinische Bedeutung**

Rolf Herbert Robert Wilhelm Kugel

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
MÜNCHEN

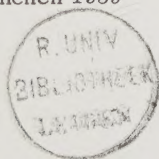
Direktor: Professor Dr. W. BICKENBACH

ÜBER DIE THEORETISCHEN GRUNDLAGEN DER THERAPIE MIT
NOR-TESTOSTERONEN UND IHRE KLINISCHE BEDEUTUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rolf Herbert Robert Wilhelm Kugel
aus Hagen/Westf.

München 1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privat-Dozent Dr. G. DÖRING
Correferent: Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 14.4.1959

Dem Andenken meines verehrten Lehrers

Professor Dr. K. WARNEKROS

gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. CHEMISCHE KONSTITUTION, TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN, UNTERSUCHUNGEN AM MENSCHEN.

- 1) Chemische Konstitution der Nor-Testosterone.
- 2) Tierexperimentelle Untersuchungen.
- 3) Untersuchungen am Menschen.
 - a) Progestionelle Wirkung
 - b) Thermogenetische Wirkung
 - c) Ovulationshemmende Wirkung
 - d) Hemmung der gonadotropen hypophysären Funktionen
 - e) Luteinisierungseffekt am Scheidenepithel
 - f) Androgene Nebenwirkung
 - g) Anabole Wirkung der Norsteroidoide
 - h) Toxizität
 - i) Verstoffwechslung und Steroidausscheidung im Harn

II. THERAPEUTISCHE ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN DER NOR-STEROIDE.

- 1) Langdauernde Amenorrhoe
- 2) Sekundäre, kurzdauernde Amenorrhoe
- 3) Menstruationsverschiebung
- 4) Ovulationsauslösung
- 5) Ovulationsunterdrückung
- 6) Endometriose
- 7) Funktionelle Blutungen
- 8) Rezidivprophylaxe

9) Polymenorrhoe

10) Die schwangerschaftserhaltende Wirkung der Nor-Testosteronverbindungen

11) Nebenwirkungen und Verträglichkeit der Nor-Testosteronverbindungen

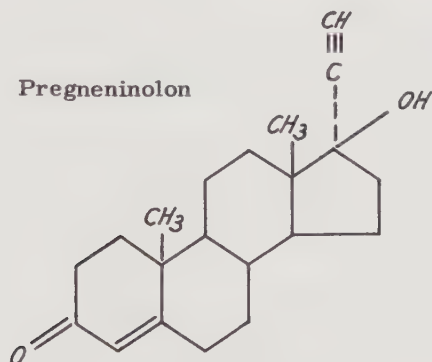
III. ZUSAMMENFASSUNG

IV. LITERATURVERZEICHNIS

1954 wurde von DJÉRASSI, MIRAMONTES, ROSENKRANZ und SUND-HEIMER (6) das 17 α -Methyl-19-nor-testosteron oder Methylöstrenolon synthetisiert.

Als oral wirksames Gestagen war bisher lediglich das Pregneninolon oder 17-Äthinyl-testosteron bekannt, das 1938 von INHOFFEN und HOHLWEG (21) entdeckt wurde.

Formel:

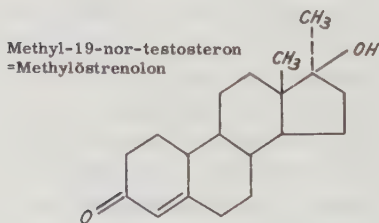
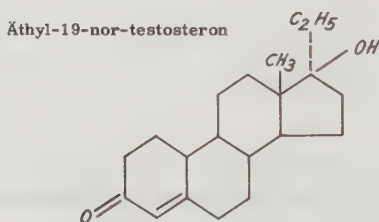
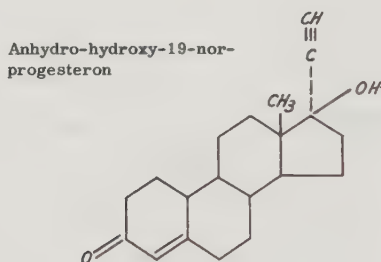


STOLTE (54) stellte 1940 fest, dass Pregneninolon bei subkutaner Zufuhr am Kaninchen 1/4 der Wirkung von Progesteron, gemessen an den Schleimhautveränderungen, hat. Bei oraler Verabreichung hatte es 1/8 bis 1/10 der Wirkung von Progesteron. Um eine vollständige sekretorische Umwandlung des Endometriums bei der Kastration zu erzielen, wie sie den heutigen Kriterien entspricht, ist mindestens eine Dosis von 400-600 mg bei einer Medikationsdauer von 10 Tagen erforderlich. Pregneninolon ist demnach ein relativ schwaches Gestagen, welches den Forderungen nach einer hochdosierten Gestagentherapie entsprechend den heutigen Erkenntnissen nicht mehr voll entspricht. Die Arbeiten über Pregneninolon stammen aus einer Zeit, in der man 25-30 mg Progesteron für eine sekretorische Umwandlung am Kastratinnenendometrium für ausreichend hielt.

Die progestionale Wirkung des 17 β -Methyl-nor-testosterons blieb anfänglich unbekannt. Weitere ähnliche Verbindungen wurden von der gleichen Forschergruppe gefunden, von denen das 17 α -Äthynyl-19-nor-testosteron und das 17 α -Äthyl-19-nor-testosteron ebenfalls später als Stoffe mit starker oraler gestagener Wirkung klinisch interessant wurden.

Chemisch sind es dem Testosteron sehr nahestehende Verbindungen, deren Methylgruppe am Kohlenstoffatom-10 durch ein Wasserstoffatom ersetzt wurde. Diese Nor-Testosterone wurden mit verschiedenen Gruppen am Kohlenstoffatom-17 substituiert.

Formel:



TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

HERTZ, TULLNER und RAFFELT (17) stellten im CLAUBERG - Test die starke gestagene Wirkung des 17 α -Äthinyl-nor-testosterons fest. Weibliche Kaninchen im Gewicht von 600 - 800 g erhielten 6 Tage lang 10 μ Östradiol und anschliessend durch die Sonde Pregneninolon oder 17 α -Äthinyl-nor-testosteron. Aus den Ergebnissen wird auf eine ungefähr 5fach stärkere Wirkung des 17 α -Äthinyl-nor-testosterons geschlossen. (S. Tabelle).

TABELLE

Gesamtdosis in mg	17-Äthinyl-19-nor-testosteron ⁺⁾	17-Äthinyl- ⁺⁺⁾ testosteron
5,0	---	4,3,3,3,3, ¹⁾
4,0	4,4,4,4,3,3,3,3,2,2,	2,2,0,
3,0	4,4,3	2,2,2,1
2,0	3,3,3	2,2,2
1,0	4,3,3,3,3,2	2,2,2,2,1,1
0,5	3,3,2,2,2,1,1,1	2,1,1,1
0,3	3,3,2,2,2,2,2,1,1,1,1	0,0,0,0
0,2	2,2,2,2,1,1,1,1,1,1,0,0,0	---
0,1	2,1,1,1,1	---
0,05	1,0,0,0,0	---
0,03	0,0,0,0,0	---

1) Jede Zahl stellt den progestionalen Proliferationsgrad für ein Tier dar.

+) = Anhydro-hydroxy-nor-progesteron

++) = Pregneninolon

OVERBECK und DE VISSER (35) bestätigten im CLAUBERG - Test die starke orale Gestagenwirkung von 17 α -Methyl-nor-testosteron, die ungefähr der parenteral zugeführten Menge von Progesteron entsprach. (S. Tabelle)

TABELLE

Progestionale Aktivität (CLAUBERG)

Behandlung	Gesamtdosis in mg	Anzahl d. Kaninchen	Wirkung
Progest. sub.	1	4	$\frac{+}{+} + + +$
Äthinyl-test. or ⁺⁾	5	2	$\frac{-}{+}$
M. O. or	2	2	$\frac{+}{+} +$
	1	2	$\frac{+}{+} \frac{+}{+}$
	0,5	2	$\frac{+}{+}$
	0,1	2	$\frac{-}{+} \frac{-}{+}$
M. O. sub.	1	2	$++$

M. O. = Methyl-östrenolon = 17 α -Methyl-19-nor-testosteron

⁺⁾ = Anhydro-hydroxy-progesteron

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen über Nor-testosterone stammen von PINCUS (36, 37, 38) und seinen Mitarbeitern. Sie bestätigen die starke orale Wirkung der neuen Gestagene und beschäftigen sich auch mit der schwangerschaftserhaltenden Wirkung dieser Stoffe, auf die später noch eingegangen werden soll.

TULLNER und HERTZ (56) prüften die im CLAUBERG - Test gefundenen progestionale Aktivität von 19-nor-progesteron und Äthinyl-19-nor-testosteron in einer anderen Versuchsanordnung am Rhesusaffen nach. Als Kriterium galt die verzögernde Wirkung auf die bei kastrierten Tieren nach Östrogengaben (10 g Östradiol tägl. 20 Tage lang) auftretende Entzugsblutung. 2,5 - 5 mg 17 α -Äthinyl-nor-testosteron verhinderte die Entzugsblutung so lange, wie das Präparat verabreicht wurde. Die Endometriumbiopsie zeigte am 24. Tage deziduale Umwandlung. Äthinyl-testosteron (Pregneninolon) erwies sich in Dosen von 5 - 200 mg täglich als wirkungslos.

SAUNDERS und DRILL (65), die im Tierversuch die östrogenen androgenen und myotropen Eigenschaften der Nor-Verbindungen mit Hilfe des Vesiculär- und des Levortestes überprüften, stellten fest, dass die Methyl- und

Äthylverbindungen der Nor-testosterons eine androgene und eine relativ starke anabole Wirkung haben, während 17 Δ -Äthinyl-nor-testosteron eine schwache Östrogenwirkung zeigte. (S. Tabelle)

TABELLE

Androgene und myotrope Aktivität von 19-nor-testosteron-Derivaten bei kastrierten männlichen Ratten

Zusammensetzung	Androgene ⁺⁾ Aktivität	Myotrope ⁺⁾ Aktivität
Testosteronpropionat	100	100
19-Nor-testosteron	6	100
17-Methyl-19-nor-testosteron	6	100
17-Äthyl-19-nor-testosteron	6	100
17-Propyl-19-nor-testosteron	1	10
17-Butyl-19-nor-testosteron	2	5
17-Vinyl-19-nor-testosteron	2	20
17-Äthinyl-19-nor-testosteron	östrogen ⁺⁺⁾	
Enolazetat des 17-Äthinyl-19-nor-testosteron 17-acetat	östrogen ⁺⁺⁾	2
19-Nor-4-androsten-3,17 β	5	50

+) Die Wirksamkeit ist in Prozenten der Testosteronpropionataktivität ausgedrückt und wird durch die kleinste Menge bestimmt, die eine signifikante Vergrößerung des Samenblasen- oder Levator-ani-Muskel-Gewichtes hervorruft.

++) Östrogenverbindungen verursachen eine kleine aber deutliche Steigerung des Samenblasengewichtes, lösen aber keine entsprechende Zunahme des Prostatagewichtes aus.

OVERBECK und DE VISSER (35) nahmen ähnliche Untersuchungen vor, nach denen 17 Δ -Methyl-nor-testosteron die gleiche starke androgene Wirkung wie Methyl-testosteron hat. (S. Tabelle)

TABELLE

Anabole und androgene Aktivität

Behandlung	Anzahl der Ratten	Levator ani-Muskel (mg)	Samenblase (mg)
ohne	12	22,8	6,0
M. O. 7 x 0,5 mg	6	43,8	13,3
M. O. 7 x 1,0 mg	6	50,6	18,5
M. O. 7 x 2,0 mg	6	82,0	40,2
M. T. 7 x 0,5 mg	6	29,6	12,5
M. T. 7 x 1,0 mg	6	37,1	19,3
M. T. 7 x 2,0 mg	6	41,1	32,5

M. O. = Methylöstrenolon
 = 17 α -Methyl-19-nor-testosteron

M. T. = 17 α -Methyl-testosteron

Ehe auf die therapeutische Anwendbarkeit der vorhergenannten Stoffe eingegangen werden soll, erscheint es zweckmässig, die ihnen gemeinsamen Eigenschaften zusammenfassend festzustellen.

1. Progestionale Wirkung
2. Therapeutische Wirkung
3. Im Tierversuch und bei der Frau ovulationshemmende Wirkung
4. Hemmung der gonadotropen hypophysären Funktionen
5. Luteimisierungseffekt am Scheidenepithel
6. Androgene Nebenwirkung
7. Anabole Wirkung
8. Toxizität
9. Verstoffwechselung
10. Verhalten der Glukokarticoide im Harn und Östrogenausscheidung.

1. PROGESTIONALE WIRKUNG

Klinisch wurde das 17 α -Methyl-19-nor-testosteron erstmalig von FÉRIN (11a) geprüft. Die Untersuchungen von FÉRIN ergaben, dass das 17 α -Methyl-19-nor-testosteron in der Lage war, in sehr niedrigen Dosen (5 mal 0,3 mg Methyl-nor-testosteron) bei voller oraler Wirksamkeit das Endometrium kastrierter, mit Östrogen vorbehandelter Frauen in die Sekretionsphase überzuführen. Allerdings beurteilt FÉRIN die progestionale Wirksamkeit nur nach der Glykogenspeicherung in den Epitheliazellen des Endometriums und schloss daraus, dass 17 α -Methyl-nor-testosteron ungefähr 10 mal stärker wirkt als Progesteron parenteral.

In einer weiteren Arbeit (11) teilte der Verfasser mit, dass Äthinyl-nor-testosteron bereits mit 0,2 mg in gleicher Weise wirksam ist. In beiden Arbeiten handelt es sich jedoch nicht um eine vollständige sekretorische Umwandlung des Endometriums, bei der alle Kriterien erfüllt sind.

Im Aufbauversuch bei der kastrierten Frau stellten HERTZ und WAITE (18) fest, dass mit 200 mg Äthinyl-nor-testosteron ein voller sekretorischer Effekt an der Schleimhaut zu erzielen war. Spätere Untersuchungen zeigten, dass diese Dosis zu hoch bemessen war.

STAEMMLER und LAURITZEN (50) erzielten bei oromucosaler Anwendung der Äthinyl-Verbindung mit einer Tagesgabe von 3 mal 5 mg, verabfolgt über 10 Tage, eine volle sekretorische Umwandlung des Endometriums (Gesamtdosis 100 - 150 mg).

Bei 6 röntgenkastrierten Patientinnen und 7 Patientinnen, die sich seit 6 Jahren in der Menopause befanden, wurde nach Follikelhormonvorbehandlung 10 Tage lang 2 oder 3 mal 1 mg der Methylverbindung oral gegeben. In allen Fällen wurde eine sekretorische Umwandlung gefunden.

POTS (42) erreichte mit 200 mg Äthinyl-nor-Testosteron bei operierten Kastratinnen, Röntgenkastrierten und Frauen mit jahrelanger Amenorrhoe mit einer Gesamtdosis von 200 mg eine volle Transformation mit z. T. menstruellem Zerfall. Bereits mit 100 mg war eine deutliche sekretorische Umwandlung festzustellen. Nach den experimentellen Untersuchungen hat Äthyl-nor-testosteron ebenfalls eine peroral gestagene Wirkung, die jedoch nach POTS etwa 1/3 so stark ist wie bei Methyl-nor-testosteron

oder Äthinyl-nor-testosteron. Im Aufbauversuch genügten 200 mg nicht, um eine Transformation zu erzielen. Bei der glandulär-cystischen Hyperplasie konnte mit einer Dosis von 100 - 200 mg eine transformatorischer Effekt erzielt werden.

KAISER (23) erzielte mit einer Gesamtdosis von 150 mg der drei genannten Substanzen mit entsprechendem Östrogenzusatz eine gute sekretorische Umwandlung. Eine höhere und länger dauernde Medikation hatte eine deciduale Umwandlung der Schleimhaut zur Folge.

NAPP und ROTHE (31) konnten bereits nach 50 mg Äthinyl-nor-testosteron eine volle progestionale Substitution erreichen.

OBER, MÜTING und WEBER (33) erprobten 17-Äthinyl-nor-testosteron bei 78 Frauen und Methyl-nor-testosteron bei 67 Frauen. Beide Stoffe besaßen die gleiche gestagene Aktivität, die bei peroraler Anwendung etwa doppelt so stark wie die des natürlichen Hormons in ölgiger Lösung ist. Bei einer Tagesdosis von 7 - 8 mg 17-Methyl-nor-testosteron war eine Gesamtdosis von 70 - 80 mg erforderlich, um den entsprechenden Effekt am Endometrium zu erzielen. Beim Äthinyl-nor-testosteron wurden 7, 5 - 10 mg bei einer Gesamtdosis von 75 - 100 mg benötigt.

KNÖRR (26) erzielte mit 150 mg Äthinyl-nor-testosteron nach entsprechender Vorbehandlung eine gute Transformation der Schleimhaut.

WILL (64) fand bei Frauen ohne wesentlich eigene Ovarialfunktion (langdauernder Amenorrhoe, nach der Menopause) als Transformationsdosis bei geeigneter Östrogenvorbereitung folgende Werte:

3 mal 5 mg Äthinyl-nor-testosteron tägl. 10 Tage = 150 mg

2 mal 10 mg Methyl-nor-testosteron tägl. 10 Tage = 200 mg

Ein Unterschied zwischen oraler und sublingualer Verabreichung wurde nicht beobachtet.

BOSCHANN (3) gibt als Transformationsdosis für Gestagene bei oraler Gabe folgende Werte an:

17 β -Äthinyl-19-nor-testosteron 12 - 14 mal 10 mg

17 α -Äthyl- und Methyl-19-nor-testosteron 12 - 14 mal 10 - 15 mg

Pregneninolon mindestens 14 mal 35 - 50 mg

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei entsprechender Östrogenverbreitung mit 120 - 150 mg der Äthinyl- und Methyl-nor-testosteron-Verbindung eine ausreichende sekretorische Umwandlung am Endometrium bei der Kastratin erreicht werden kann. Die Dosen für Äthyl-nor-testosteron dürften höher liegen.

2. THERMOGENETISCHE WIRKUNG

Über einen sehr deutlichen Temperaturanstieg nach Zufuhr der Norsteroiden berichten FÉRIN (11), GREENBLATT (13, 14), POTS (42), sowie STAEMMLER und LAURITZEN (50) als auch KAISER (23).

Die Schwellendosis für die Erhöhung der Basaltemperatur beträgt für Äthinyl-nor-testosteron nach STAEMMLER und LAURITZEN (53) 5 mg.

Durch Dämpfung des Zwischenhirns mit Luminal kann nachgewiesen werden, dass sich die thermogenetische Wirkung des Äthinyl-nor-testosterons nur quantitativ von der des Progesteron unterscheidet. Der Temperaturanstieg blieb nach entsprechenden Luminaldosen aus. (0,3 g für 20 mg Progesteron, 0,6 g für 5 mg Äthinyl-nor-testosteron)

Der thermogenetische Effekt lässt sich auch durch Prominal, Aminophenazon, Atropin, Dibenamin und Serpasil aufheben, aber auch durch Cortison, Cortisol, Prednison, Prednisolon und ACTH. In der Schwangerschaft und im Wochenbett kann man die nach dem IV. Monat abgesunkene Basaltemperatur mit steigenden Dosen Äthinyl-nor-testosteron wieder erhöhen. Progesteron hat diesen Effekt nicht. (LAURITZEN, 28).

Für die weiteren Norsteroid-Verbindungen kann eine entsprechende thermogenetische Wirkung angenommen werden, die der Ausdruck einer starken zentralen Wirkung ist.

3. OVULATIONSCHEMMENDE WIRKUNG DER NORSTEROIDE

PINCUS (38) und seine Mitarbeiter untersuchten 17-Äthinyl-nor-testosteron (I), 17-Äthinyl-östrenolon (II), 17-Äthyl-nor-testosteron (III) und 17-Methyl-nor-testosteron (IV) auf ihre ovulationshemmende Wirkung. Kaninchen, die

geworfen hatten, erhielten einen Tag vor der Paarung die Testsubstanz. 24 Stunden später wurde durch Laparatomie festgestellt, ob eine Ovulation erfolgt war oder nicht. Mit 0,25 mg 17-Äthinyl-nor-testosteron täglich konnte die Ovulation unterdrückt werden. Mit 1 - 2 mg aller Substanzen konnte man diesen Effekt erzielen. Oral wurden 5 - 10 mg benötigt.

Um die Dauerwirkung an der Ratte festzustellen, erhielten Weibchen jeden zweiten Tag 2 mg Substanz durch die Schlundsonde. Nach Beendigung der Behandlung wurden die Tiere mit Männchen 28 bzw. 39 Tage lang zusammengepaart. Im Durchschnitt kam es nicht vor dem 26. Tag nach Absetzen der Steroidzufuhr zu einer Konzeption. Weitere Versuche ergaben ähnliche Resultate. Die Verfasser halten 17-Äthinyl-östrenolon für besonders wirksam.

ROCK, GARCIA und PINCUS (44) berichten über klinische Untersuchungen, mit 17 α -Äthinyl-19-nor-testosteron, 17 α -Äthinyl-östrenolon und 17 α -Äthyl-19-nor-testosteron. Die Ovulation bei der Frau liess sich mit einer Tagesdosis von 10 - 40 mg unterdrücken. Als Kriterien der Ovulationshemmung wurden die Pregnandiolausscheidung, die Basaltemperatur, Vaginalsmearuntersuchungen und Endometriumbiopsien herangezogen. Der Temperaturverlauf liess durch die exogene Zufuhr von Gestagenen nicht erkennen, ob eine Ovulation stattgefunden hatte. Am Endometrium war eine progestionale Reaktion am Stroma, aber keine Veränderungen an den hypoplastischen Drüsen festzustellen. Als Folge des anovulatorischen Zyklus sank die Pregnandiolausscheidung fast bis auf 0 ab.

Laparoskopisch konnten einige Ovarien untersucht werden, frische Corpora lutea fehlten, während der Gehalt an Primordialfollikeln fast normal war.

Nach Absetzen der Steroidzufuhr wurde das Wiederauftreten eines biphasischen Zyklus sowie eine Konzeption beobachtet. In Fortsetzung dieser Versuche teilt PINCUS (12) Ergebnisse aus Versuchen an der Bevölkerung von Puerto Rico mit. Es wurden 1857 Zyklen über mehrere Monate mit 17 α -Äthinyl- Δ 5 (10)-Östrenolon beeinflusst, die Tagesdosis betrug 10 mg mit einem Zusatz von 0,22 mg Äthinyl-östradiol-3-Methyläther. Die Tabletten wurden vom 5. bis einschliesslich 24. Zyklustag eingenommen. Im Durchschnitt kam es am 27. Tage zu einer gestagenen Abbruchblutung. Bei 1279 Zyklen (bei den restlichen war die Tabletteneinnahme unregelmässig) traten bei regelmässiger Tabletteneinnahme keine Gravidität auf. Einige Graviditäten traten nach Abbruch der Medikation ein. Endo-

metriumbiopsien ergaben, dass das Endometrium dünner und ärmer an Drüsen ist.

Die Bestimmung der 17-Ketosteroide bei 42 Frauen ergab deutlich niedrigere Werte als normal, ebenso waren die Hydroxycorticoide durchschnittlich um 16 % gesenkt. Dies ist als Hemmung der Nebennierenfunktion aufzufassen.

Die Verfasser sind der Ansicht, dass die regelmässige Einnahme von 10 mg ein sicherer Konzeptionsschutz ist.

TYLER und OLSON (57) berichten ebenfalls über Konzeptionsverhütung bei ca. 300 Frauen. Auf dieses Problem wird noch bei der Diskussion der konzeptionsverhindernden Bedeutung der Ovulationsunterdrückung Bezug genommen werden.

GREENBLATT und JUNGK (15) berichten, dass mit 20 - 30 mg Äthinyl-nor-testosteron täglich amenorrhoeische Perioden von 3 - 7 Monaten hervorgerufen werden können. Die dann folgende Blutung erfolgt aus einem Endometrium mit atrophischen Drüsen und deciduaem Stroma und ist von mittlerer Dauer und Stärke.

4. HEMMUNG DER GONADOTROPEN HYPOPHYSÄREN FUNKTIONEN

OVERBECK und DE VISSER (35) stellten bereits die antigonadrope Wirkung der neuen Norsteroidverbindungen fest, die in der Lage sind, Ovulationen und Gelbkörperhormonbildung zu unterdrücken. (Ebenso PINCUS, ROCK und GARCIA (12)).

Dies bestätigen auch die Untersuchungen von HELLER (16) u. a., die gesunden erwachsenen Männern paroral 17 α -Äthinyl-Östrenolon gaben. Nach 10 Wochen (Dosierungsangabe fehlt) sank die Spermien bis zur Azoospermie ab.

Eine nennenswerte Hemmung der corticotropen Funktionen des Hypophysenvorderlappens findet offenbar nicht statt; die Ausscheidung der 17-Hydroxycorticoide ist etwas vermindert, der Blutspiegel jedoch nicht eindeutig gesenkt.

5. LUTEINISIERUNGSEFFEKT AM SCHEIDENEPITHEL

KAISER (23) stellte fest, dass nach vorangegangener Medikation mit Norsteroid-Verbindungen die Vaginalzellen bei der Färbung nach PUNDEL eine stark violette Farbe annahmen. Im Gegensatz zum "Progesteronsmear" beobachtete er eine geringere Fältelung und Häufchenbildung sowie eine scharfe Begrenzung der Zellränder. KAISER führt diese Erscheinung auf gewisse androgene Eigenschaften der neuen Steroide zurück. Äthinyl-nor-testosteron zeigte die progesteronähnlichsten Bilder.

WASCHKE (60) gab 5 Frauen mit atrophischem Vaginalepithel 5 mal 10 mg Äthyl-nor-testosteron, das Abstrichbild änderte sich nicht. Mit 150 mg Äthinyl-nor-testosteron wird das atrophische Abstrichbild in den crowded-Typ verwandelt (mässiger, proliferativer Effekt).

SAVI und CIGADA (48) untersuchten den Scheidenabstrich bei Äthinyl-nor-testosteron-Behandlung (Färbung nach Shors). In 19 Fällen ähnelte das Abstrich-Bild dem der beginnenden Luteinphase. Eigenheiten des Abstrichbildes sind die stark violette Färbung des Protoplasmas der basophilen Zellen, die sehr zahlreich und ziemlich klein sind, entsprechend dem von KAISER (23) gemachten Beobachtungen.

RÜCKLE und KLEIN (47) untersuchten bei Frauen mit Abortus imminens, welche mit Methyl-nor-testosteron (5 mg tgl.) behandelt wurden, die Beeinflussung des Vaginalsmears. Die cytologischen Untersuchungen ergaben eine Wirkung bereits nach 24 - 48 Stunden im Sinne einer Steigerung des gestativen Effekts bis zur bleibenden Normalisierung des Zellbildes.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die bisherigen cytologischen Beobachtungen noch weitere Untersuchungen in dieser Hinsicht wünschenswert erscheinen lassen.

6. ANDROGENE NEBENWIRKUNG

Die Frage der androgenen Nebenwirkungen dieser dem Methyltestosteron nahe verwandten Stoffe wurde besonders auf dem Symposium "Gestagene" der Akademischen Tagung deutschsprechender Professoren und Privatdozenten vom 15. - 17.10.57 in Basel diskutiert.

DESAULLES (5) stellte bei 17 α -Methyl-17-nor-testosteron eine androgene Nebenwirkung fest, die bei 17 α -Äthyl-nor-testosteron bereits schwächer und bei 17 α -Äthinyl-testosteron nicht mehr nachzuweisen war.

I. UFER (54) schreibt dem Äthinyl-nor-testosteron eine geringe östrogene Wirkung zu, die etwa 10.000 mal schwächer ist als Äthinyl-Östradiol. Methyl-nor-testosteron hat dagegen eine relativ starke androgene Nebenwirkung.

STOLTE (55) beobachtete nach Gaben von 17 α -Methyl-nor-testosteron wegen Erythroblastosis foetalis, dass das totgeborene Kind Zeichen der Virilisierung aufwies.

SEELEN (49) stellte ebenfalls nach Behandlung mit 17 α -Methyl-nor-testosteron bei 2 Patientinnen Virilisierungserscheinungen fest. (Seborrhoe, Akne, zunehmende Behaarung und Tieferwerden der Stimme).

Ältere tierexperimentelle Untersuchungen stammen von SAUNDERS und DRILL (65), die mit Hilfe des Vesikulär- und des Levatortestes die östrogene, androgene und myotrope Aktivität der Norsterioide prüften.

Der Tierversuch bei kastrierten männlichen Ratten zeigte beim Äthyl- und Methyl-nor-testosteron eine myotrope Aktivität, die dem Testosteronpropionat entsprach, und eine schwächere androgene Aktivität im Verhältnis 6 : 100 (Testosteronpropionat). 17-Äthinyl-nor-testosteron zeigte dagegen östrogene Aktivität mit geringer myotroper Wirkung. Die schwache Östrogenwirkung des letztgenannten Stoffes beruht wahrscheinlich auf Verunreinigung mit Äthinylöstradiol während der Herstellung.

OVERBECK und DE VISSER (35 a) stellten im Tierversuch fest, dass Methyl-nor-testosteron ungefähr die gleiche androgene Wirkung hat wie Methyl-testosteron.

STAEMMLER und LAURITZEN (50) sind der Ansicht, dass der androgene wie auch der anabole Effekt bei Äthinyl- und Methyl-nor-testosteron in der Dosierung, wie sie für die sekretorische Umwandlung erforderlich ist, keine Rolle spielt. Es bedarf demnach noch einer weiteren breiten klinischen Prüfung, ob und wie weit die Nor-Steroidverbindungen überhaupt und speziell die mit erwiesener androgener Nebenwirkung bei Schwangerschaftsstörungen unbedenklich angewandt werden können. Dieses Problem

hat jedoch für alle Steroide Bedeutung. In diesem Zusammenhang sei auf die zahlreichen Publikationen auch der letzten Jahre hingewiesen, die sich mit der androgenen Nebenwirkung von Progesteron und Pregneninolon auseinandersetzen.

7. ANABOLE WIRKUNG DER NORSTEROIDE

Nach den bereits erwähnten tierexperimentellen Arbeiten von SAUNDERS und DRILL (65), sowie von OVERBECK und DE VISSER (35) hat Äthyl-nor-testosteron eine starke anabole Wirkung, es wird deshalb auch in den Vereinigten Staaten als "Anabolicum" therapeutisch angewandt. (UFER, 59). Es folgt dann das Methyl-nor-testosteron, während die Äthynyl-Verbindung nur noch einen schwach anabolen Effekt zeigt.

Die starke anabole Wirkung des 17 α -Äthyl-nor-testosterons wurde in langfristigen Bilanzuntersuchungen von LEWIN, KABAKOW, SPENCER und LASZLO (29) bestätigt.

8. TOXIZITÄT

Nach den Untersuchungen von OVERBECK und DE VISSER (35 b) ist die Toxizität gering. 17 α -Methyl-nor-testosteron wurde 5 männlichen und 5 weiblichen Ratten vier Monate lang in Dosen von 2 mg/kg täglich oral verabreicht; es erwies sich als unschädlich.

Bei jungen Hunden verursachte die Zufuhr von 1 mg/kg täglich keine krankhaften Veränderungen, abgesehen von spezifisch hormonalen Einflüssen.

9. VERSTOFFWECHSLUNG UND STEROIDAUSSCHIEDUNG IM HARN

Über das Verhalten der Norsteroid-Verbindungen im Stoffwechsel ist noch verhältnismässig wenig bekannt.

Weder 17 α -Äthinal-nor-testosteron noch die anderen Verbindungen dieser Gruppe werden als Pregnandiol ausgeschieden. (EPSTEIN, und KUPFERMANN (2), GOLD und COHEN (2), zit. bei BONECKER).

KAISER (23) fand nach einmaliger Gabe von 100 mg der Norsteroid-Verbindung keine Veränderung der Pregnandiol- und 17-Ketosteroidausscheidung. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von GREENBLATT (13) überein. Die Ausscheidung der Glukokorticoide waren 1 - 4 Tage lang um das Doppelte des Ausgangswertes erhöht, ebenso waren die Ausscheidungen von Östriol erhöht.

Zu ähnlichen Ergebnissen der Pregnandiolausscheidung kamen auch SAVI und CIGADA (48). Die vorliegenden Untersuchungen über Verstoffwechslung und Ausscheidung der Norsteroiden sowie die Beeinflussung des Stoffwechsels lassen zur Zeit noch keine bindenden Schlüsse zu.

THERAPEUTISCHE ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN DER NORSTEROIDE

Nachdem vorausgehend über die chemische Struktur und die wichtigsten tierexperimentellen Untersuchungen sowie die Aufbauversuche an der Kastratin und die Testierung der Norsteroiden ein kurzer Überblick gegeben wurde, soll nachfolgend auf die praktischen therapeutischen Möglichkeiten dieser neuen Gestagene speziell in der Frauenheilkunde eingegangen werden. Die grössten Erfahrungen liegen mit 17 β -Äthinyl-nor-testosteron vor, es folgt dann das 17 β -Methyl-nor-testosteron. Die 17 β -Äthyl-nor-testosteron-Verbindungen haben bisher noch keine wesentlichen therapeutische Bedeutung gewonnen.

Langdauernde Amenorrhoe

Zur Behandlung langdauernder primärer und sekundärer Amenorrhöen hat sich die zyklusgerechte Hormonbehandlung bewährt. Es lag nahe, zur Durchführung dieser Therapie die neuen oralen Gestagene mit heranzuziehen.

STAEMMLER und LAURITZEN (50) erzielten nach entsprechender Follikelhormonvorbehandlung bei primärer und sekundärer Amenorrhoe mit 150 mg Äthinyl-nor-testosteron eine völlige sekretorische Umwandlung der Schleimhaut mit anschliessender Entzugsblutung.

KAISER (23) benötigte insgesamt 150 mg eines Norsteroids nach entsprechender Vorbereitung. Eine Gesamtdosis von 100 mg führte zu einer mangelhaften Sekretion.

KNÖRR (26) gab Follikelhormon per os in der üblichen Aufbaudosis, anschliessend in der zweiten Zyklushälfte Äthinyl- oder Äthyl-nor-testosteron in einer Dosierung von 60 mg bis 270 mg. Die durchschnittliche Gesamtdosis betrug 130 mg für Äthinyl-nor-testosteron und 130 mg für Äthyl-nor-testosteron. Der Blutungseffekt trat in 53 von 54 Behandlungen mit Äthinyl-nor-testosteron zyklusgerecht ein. Nach Verabreichung der Äthylverbindung bluteten einige Frauen eher, z. T. noch während der Behandlung. Die Blutung stammte, wie einige Strichabrasionen zeigten, aus einer sekretorisch umgewandelten Schleimhaut. Als "Standarddosierung" schlägt KNÖRR (26) vor: 14 Tage 0,1 mg Methyl-Östradiol, anschliessend 10 Tage Äthinyl-nor-testosteron 10 - 15 mg täglich, mit zusätzlich 0,05 mg Methyl-Östradiol.

OBER (33) verwendet weiterhin zur Behandlung der üblichen sekundären Amenorrhoe Depotpräparate, zweifelt jedoch nicht, dass mit der peroralen Behandlung ähnliches erreicht werden kann.

NAPP und ROTHE (31) behandelten eine langdauernde sekundäre Amenorrhoe wie folgt: Vor der Behandlung fand sich im Vaginalabstrich das Bild eines mittleren Östrogenmangels, der Verlauf der Basaltemperatur war monophasisch. 10 Tage nach der Injektion von 10 mg Östradiolvalerianat trat am Scheidenepithel eine deutliche Östrogenwirkung auf. Bereits am 2. Tage der Behandlung mit Äthinyl-nor-testosteron stieg die Basaltemperatur deutlich an, es wurden insgesamt 50 mg Äthinyl-nor-testosteron über 10 Tage verteilt gegeben. Drei Tage nach Absetzen der Medikation trat eine Blutung von fünftägiger Dauer auf. Die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials ergab ein voll sekretorisch umgewandeltes Endometrium. Die Vaginalepithelien boten im Scheidenabstrich ein Zellbild, das dem der Corpus-luteum-Phase sehr ähnlich war.

Die von NAPP und ROTHE (31) ermittelte Dosis von 50 mg Äthinyl-nor-testosteron liegt unter den von anderen Untersuchern ermittelten Mengen. Den Verfassern kam es jedoch besonders darauf an, den unteren Schwellenwert zu ermitteln.

Während der Behandlung mit den Gestagenen traten bei einigen Patientinnen typische prämenstruelle Beschwerden auf, die im Sinne einer physiologischen progestionalen Aktivität gedeutet werden. Eine Aussage über die Dauerheilung der sekundären Amenorrhoe nach der Behandlung mit oralen Gestagenen war bei der Kürze der Beobachtungszeit noch nicht möglich.

WILL (64) ermittelte bei Frauen mit langdauernder Amenorrhoe eine Dosis von 150 mg Äthinyl-nor-testosteron oder 200 mg Methyl-nor-testosteron als für die sekretorische Umwandlung optimal. Der Aufbau des Zyklus wurde mit 10 mg Östradiolvalerianat begonnen, nach 10 Tagen nochmalige Gabe von 10 mg des Follikelhormondepots und 10 Tage lang ein Nor-Gestagen. Die Blutung von normaler Dauer und Stärke setzte im allgemeinen nach 3 Tagen ein.

Als zusammenfassendes Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen kann eine Dosis von 100 - 150 mg Äthinyl- oder Methyl-nor-testosteron über 10 Tage verteilt nach entsprechender Follikelhormonvorbereitung eine ausreichende sekretorische Umwandlung bei langdauernder Amenorrhoe erreichen. Wichtig ist es, dass auch in der zweiten Hälfte der zyklischen Behandlung Follikelhormon zusätzlich gegeben wird.

Sekundäre, kurzdauernde Amenorrhoe

POTS (42) behandelte kurzdauernde sekundäre Amenorrhoeen, bei denen sich das Endometrium fast immer im Stadium der östrogenen Proliferation befand, zwei bis fünf Tage mit Äthyl-nor-testosteron oder Äthinyl-nor-testosteron. In 90 % der Fälle trat nach fünf Tagen eine "Progesteron-Abbruchblutung" auf. Nur einmal war nach 50 mg Äthinyl-nor-testosteron ein leichter Sekretionseffekt am Stroma des Endometriums festzustellen. Ein Kombinationspräparat (10 mg Äthinyl-nor-testosteron und 0,05 mg Äthinyl-Östradiol) ergab die gleichen guten Resultate.

Zu gleichen Ergebnissen kam WASCHKE (60), der mit 50 mg Äthinyl-nor-testosteron in 5 Tagen kurzfristige sekundäre Amenorrhoeen behandelte.

KNÖRR (26) behandelte 31 Patientinnen mit Amenorrhoeen bis zu 12 Monaten Dauer mit Äthinyl-nor-testosteron in Dosen von 5 - 90 mg auf 4 Tage verteilt. Die mittlere Dosis betrug 60 mg in 3 Tagen. Bei 28 Patientinnen trat durchschnittlich nach 3 Tagen eine Abbruchblutung auf. Mit 60 mg Äthinyl-nor-testosteron konnten die gleichen Resultate erzielt werden. Der Verfasser erwägt die Möglichkeit, die Nor-testosteron-Derivate zur Durchführung des Progesterontestes nach SCHRANK heranzuziehen.

WILL (64) gibt zur Auslösung von Abbruchblutungen bei kurzfristiger Amenorrhoe an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 2 mal 10 mg Methyl-nor-testosteron oder 3 mal 5 mg Äthinyl-nor-testosteron täglich. Die Blutung tritt nach 2 - 4 Tagen auf.

KAISER (23) kombiniert 10 - 15 mg Äthinyl-nor-testosteron mit Äthinyl-Östradiol und erzielt ebenfalls nach 3 - 6 Tagen Abbruchblutungen.

Bei der Therapie der kurzfristigen Amenorrhoe ist es zweckmässig, Gestagene und Östrogene in einer den physiologischen Mengenverhältnissen im Organismus entsprechenden Menge zu geben. Als durchschnittliche Dosierung hat sich die Gabe von 40 mg Äthinyl-testosteron und 0,02 mg Äthinyl-Östradiol an 2 - 3 aufeinanderfolgenden Tagen bewährt. Anstatt des Äthinyl-testosterons kann auch das Acetat dieser Verbindungen, welches oral ungefähr 3 mal wirksamer ist, Verwendung finden. (P. POTS, 41).

Um eine Abbruchblutung bei kurzdauernder sekundärer Amenorrhoe zu erzielen, sind 2 mal 5 mg Äthinyl-nor-testosteron-acetat und 2 mal 0,01 mg Äthinyl-Östradiol an 2 aufeinanderfolgenden Tagen erforderlich. Da bei diesen Dosen eine Beeinflussung der Schwangerschaft nicht zu befürchten ist, kann man die Norsterioide in der oben angegebenen Dosierung auch als Schwangerschaftsdiagnostikum verwenden. Tritt bei einer kurzfristigen Amenorrhoe keine Blutung ein, so liegt wahrscheinlich eine Frühgravidität vor. Durch die Gabe von Gestagenen und Östrogenen in einem physiologischen Mischungsverhältnis wird die in den ersten Tagen der Gravidität sich bildende deciduale Transformation unterstützt.

Die von KNÖRR (26) 1957 gestellte Forderung, dass die Norsteroidoide erst nach längerer Beobachtung als Schwangerschaftstest unbedenklich Verwendung finden können, dürfte nunmehr erfüllt sein.

Menstruationsverschiebung

KAISER (23) erreichte eine Verschiebung regelmässiger vierwöchiger Zyklen durch Gabe von täglich 15 mg eines Nortestosteron-Präparates mit Zusatz von 0,06 mg Äthinyl-Östradiol 3 - 4 Tage vor dem zu erwartenden Menstruationstermin. Nach Absetzen der Medikation setzte die Blutung 1 - 2 Tage später ein.

KNÖRR (26) kam zu ähnlichen Ergebnissen.

NAPP und ROTHE (31) erreichten eine Verschiebung der Menstruation mit 10 mg täglich der oralen Gestagene. Die Sekretionsphase eines Zyklus konnte beliebig verlängert werden. Dieser Verschiebungseffekt ist, wie die Verfasser betonen, besonders wichtig bei sterilen Patientinnen mit einer verkürzten Sekretionsphase. Die Sekretionsphase kann durch 10 mg eines Nor-testosteronpräparates auf die normale Dauer verlängert und durch die gesteigerte sekretorische Umwandlung die Nidationsmöglichkeit des befruchteten Eies erhöht werden.

Ähnliche Ergebnisse liegen vor von GREENBLATT und JUNGK (15), die mit 20 - 30 mg Äthinyl-nor-testosteron die Menstruation um mehrere Tage verschieben konnten. Die länger dauernde Verschiebung des Menstruationstermins führte zur Ausbildung der sogenannten "Pseudogravidität".

Diese "Pseudogravidität" übt auf den Uterus einen starken Wachstumsimpuls aus und kann zur Behandlung von Uterushypoplasien und bei bestimmten Fällen von Dysmenorrhoe mit Erfolg angewandt werden.

DÖRING (9) empfiehlt zur Behandlung der primären Dysmenorrhoe, die häufig auf einer hochgradigen Uterushypoplasie beruht, die Verlängerung der Corpus-luteum-Phase des Zyklus um 2 - 3 Wochen durch geeignete Dosen von Follikelhormon und Progesteron. Bei 28-tägigen Zyklen beginnt die Behandlung mit 15 mg Äthinyl-nor-testosteron und 0,06 mg Äthinyl-Östradiol täglich und wird 2 - 3 Wochen über den Termin der (ausbleibenden) Menstruation fortgesetzt. 2 - 3 Tage nach Absetzen der

Behandlung tritt die Periodenblutung ein. Die bisherigen Ergebnisse dieser Behandlungsmethode sind ausgezeichnet.

NAPP und ROTHE (31) kamen zu ähnlich guten Resultaten mit 10 mg Äthinyl-nor-testosteron täglich und 10 mg Östradiol-valerianat alle 14 Tage. Nach Abschluss der Behandlung stellten sie einen wesentlichen Anstieg der Sondenlänge des Uterus fest, die Beschwerden waren erheblich gebessert. Die Verfasser betonen ausdrücklich, dass durch die "Pseudogravidität" keinerlei weitgehendere Störungen oder Nebenerscheinungen zu befürchten sind.

Ovulationsauslösung

Von OBER (70), BUCHHOLZ (67), HOFFMANN und v. LAM (69) wurde Progesteron im Blut vor der Ovulation und im sprungbereiten Follikel nachgewiesen. Es ist anzunehmen, dass Progesteron an der Ovulationsauslösung beteiligt ist. Erste therapeutische Versuche stammen von RUST (32), der nach einmaligen Gaben von 25 - 50 mg Progesteron im Intermenstruum Ovulationen beobachtete.

NAPP und ROTHE (31) haben von insgesamt 12 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe bei 4 Patientinnen mit Minimaldosen (1 -2 mg) je 5 Tage lang Methyl- oder Äthinyl-nor-testosteron Ovulationen erzielt und empfehlen eine weitere Nachprüfung dieser Beobachtungen.

OBER (33) konnte mit Progesteron bisher keine überzeugenden Ergebnisse erzielen. Basierend auf den Beobachtungen von NAPP und ROTHE (31) glaubt er, dass die starke zentrale Wirkung der Nor-Derivate für das Zustandekommen der Ovulationen zur Diskussion gestellt werden könne.

Ovulationsunterdrückung

Die experimentellen Möglichkeiten einer langdauernden Ovulationsunterdrückung und damit die Erzeugung einer künstlichen Sterilität wurde bereits im 1. Teil besprochen. Die Untersuchungen stammen im wesentlichen von PINCUS (12) und seinen Mitarbeitern.

Weitere Untersuchungen wurden von TYLER und OLSON (57) vorgenommen.

DÖRING (8) nimmt zu dieser Frage Stellung und warnt vor einer langfristigen Anwendung der Nor-testosterone zum Zwecke der Geburtenregelung wegen der starken Bremsung der Hypophysenvorderlappenfunktion.

Abgesehen von den grossen sozialen Problemen und ethischen Konsequenzen, die die Verwendung der Nor-testosterone als Antikonzipientia nach sich ziehen würde, erscheint allein schon die von DÖRING (8) angeführte eventuell irreversible Störung des Endokriniums bei langdauernder Anwendung bedenklich.

Endometriose

Basierend auf den Beobachtungen, dass Endometriosen während der Schwangerschaft keinerlei Erscheinungen machen, also gewissermassen ruhen, erzeugte KISTNER (25) bei 12 Patientinnen mit gesicherter Endometriose eine hormonale "Pseudogravidität" mit einem Östrogen-Gestagen-Gemisch. Er verwandte als Gestagene neben einem Depotpräparat (Hydroxy-Progesteron-Kapronat) ein Norsteroid (Norethynedrol). Die Erfolge der Therapie waren in allen Fällen gut, es trat eine subjektive und objektive Besserung des krankhaften Befundes ein.

Ähnlich sind die tierexperimentellen Beobachtungen von JADRIJEVIC (22), der bei Meerschweinchen künstlich durch Östrogenimplantation erzeugte Fibrome durch Äthinyl-nor-testosteron in ihrem Wachstum hemmen konnte.

Funktionelle Blutungen

Über die Therapie der funktionellen Blutungen mit Nor-testosteronen liegen bereits grössere Erfahrungen vor.

STAEMMLER und LAURITZEN (52, 53) gaben Äthinyl-nor-testosteron bei 6 Patientinnen mit funktionellen Dauerblutungen 3 mal 5 mg über 5 Tage oral. Die Blutung stand spätestens am 3. Behandlungstag, die Basaltemperatur stieg an. Die Abrasion ergab ein sekretorisch umgewandeltes En-

dometrium. Die Verfasser bestätigen die guten Erfahrungen in einer späteren Arbeit an einer grösseren Zahl von Patientinnen, die sich aus juvenilen Dauerblutungen, klimakterischen Dauerblutungen aus proliferiertem Endometrium, Dauerblutung bei transformiertem Endometrium, Dauerblutung bei glandulär-cystischer Hypoplasie und Dauerblutung bei transformiertem Endometrium zusammensetzt.

Die optimale therapeutische Dosis liegt bei 75 - 150 mg Äthinyl-nor-testosteron, das Präparat muss mindestens 5 Tage lang gegeben werden.

KNÖRR (26) erreichte bei einer täglichen Dosis von 15 - 20 mg eine sichere Blutungsstillung innerhalb von 2 Tagen mit einer Gesamtmenge von 140 mg Äthinyl-nor-testosteron. Die Zugabe einer geringen Menge von Follikelhormon wird empfohlen.

WILL (54) gibt bei glandulär-cystischer Hypoplasie bei längerer Blutungsdauer zunächst Follikelhormon (10 mg Östradiol-valerianat). Nach 10 Tagen nochmals 10 mg Östradiolvalerianat und vom 14. bis 24. Tag 3 mal 5 mg Äthinyl-nor-testosteron täglich. Bei kürzerer Blutungsdauer werden 10 mg Östradiolvalerianat gegeben und 10 - 15 mg Äthinyl-nor-testosteron.

KAISER (23) behandelte 11 Fälle von funktionellen Blutungen. Bis zum Blutungsstopp wurden 15 - 20 mg, anschliessend über insgesamt 10 Tage 10 - 15 mg Äthinyl-nor-testosteron verabreicht. In einigen Fällen wurde gleichzeitig 3 mal 0,02 mg Äthinyl-Östradiol gegeben. Die Blutstillung trat prompt ein, die einige Tage nach Absetzen der Behandlung einsetzen- de Blutung (hormonelle Curettage) war menstruationsähnlich und dauerte 4 - 6 Tage.

OBER (33) hält die Behandlung der funktionellen Blutungen mit oral wirk- samen Gestagenen für einen Fortschritt. Er gibt täglich über 10 Tage hinweg 10 mg Äthinyl-nor-testosteron oder Methyl-nor-testosteron, bei starker Blutung anfänglich eventuell die doppelte Dosis, zusammen mit 50 μ g Äthinyl-Östradiol. Der Vorzug der Behandlung liegt in der prompten Blutstillung und der Möglichkeit, die Dauer der Abbruchblutung in erträg- lichen Grenzen zu halten. Bei der Anwendung von Depotpräparaten ge- lang das bisher nicht immer.

OBER beobachtete hierbei, dass die Abbruchblutungen beim Methyl-nor-testosteron schwächer waren als beim Äthinyl-nor-testosteron und glaubt, dass dies in klinisch ausgewählten Fällen Bedeutung erlangen kann.

WASCHKE (61) und POTS (42) kommen zu ähnlich guten Ergebnissen bei der Behandlung funktioneller Blutungen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Therapie der funktionellen Blutungen mit oralen Gestagenen ein echter Fortschritt bedeutet. Die Hauptschwierigkeit dürfte in einer eventuellen Unzuverlässigkeit der Patientinnen bei der Tabletteneinnahme liegen.

Die Behandlung wird durch ein Kombinationspräparat, welches in der Tablette 2 mg Äthinyl-nor-testosteron-acetat (als Äthydro-nor-Progesteron-acetat deklariert) und 0.01 mg Äthinyl-Östradiol enthält, wesentlich vereinfacht. Dosierung: 3 Tabletten täglich 10 Tage lang.

Rezidivprophylaxe

Die ovarielle Störung als Ursache der funktionellen Blutungen ist oft nach der Behandlung noch nicht behoben, es besteht Rezidivneigung. Um eine erneute Überproliferation des Endometriums zu verhüten, wird empfohlen, in den folgenden 2 oder 3 Zyklen im letzten Drittel Gestagene zuzuführen, die dann eine zeitgerechte Blutung von normaler Dauer und Stärke auslösen. (WASCHKE (61), WILL (64)). Hier hat sich die Gabe von 10 - 15 mg Äthinyl-nor-testosteron am 23. bis 26. Tage des Zyklus gut bewährt.

Polymenorrhoe

Die Polymenorrhoe beruht häufig auf einer Corpus-Luteuminsuffizienz mit zeitlich mengenmässig unzureichender Progesteronbildung, oft besteht gleichzeitig eine Sterilität. Häufig ist sie mit einer Hypermenorrhoe, deren Ursache eine verzögerte Abstossung des Endometriums ist, vergesellschaftet.

WASCHKE (61) konnte hier mit Äthinyl-nor-testosteron in einigen Fällen befriedigende Ergebnisse erzielen. Es wurden 10 mg Äthinyl-nor-testosteron 2 Tage vor der zu erwartenden Menstruation gegeben. Nach Absetzen der Behandlung erfolgt 2 - 3 Tage später eine normale Blutung.

FÉRIN (33) konnte mit Methyl-nor-testosteron starke Menorrhagien bei Uterus myomatosus ausgezeichnet beherrschen. Er gab 5 mg vom 5. bis 25. Tag des Zyklus. Unter dieser Therapie entwickelte sich das Endometrium kaum, die Abbruchblutungen waren schwach.

WILL (64) beobachtete bei 3 Frauen ein auffallendes Kleinerwerden von Myomen. Diese Wirkung wurde bereits früher bei anderen Testosteronverbindungen nachgewiesen. Die Konstriktion der Uterusgefäße scheint der wesentliche Faktor für die Abschwächung der Blutung und die Rückbildung der Myome zu sein. Der hemmende Effekt auf den Hypophysenvorderrappen ist in Erwägung zu ziehen.

LEWIN, KABAKOW, SPENCER und LASZLO (29) prüften die Wirkung von Nor-testosteronverbindungen bei Mammacarcinom. Äthinyl-nor-testosteron zeigte den besten klinischen Erfolg. Die eiweissanabole Aktivität und der Einfluss auf den Kalziumstoffwechsel entsprechen denjenigen der kombinierten Androgen-Östrogen-Anwendung, beim Mammacarcinom mit und ohne Knochenmetastasen zeigte es die gleiche Wirkung wie Testosteronpropionat. Es wurden 40 mg täglich gegeben, im 4. Monat der Behandlung kam es zur röntgenologisch nachweisbaren Besserung der Knochenmetastasen.

Virilisierungserscheinungen traten nicht auf, Ödeme wurden nicht beobachtet, in 5 Fällen kam es zu uterinen Blutungen. Von insgesamt 9 Patientinnen zeigten 4 eine gute objektive Besserung, 2 eine mässige, 3 nur eine symptomatische. Weitere Untersuchungen sind geplant.

Bei dieser Indikation könnte u.U. der langwirkende Önanthsäureester des Äthinyl-19-nor-testosteron Bedeutung gewinnen. (DAVIS und WIED, 62).

Die schwangerschaftserhaltende Wirkung der Nortestosteron-Verbindungen

Die schwangerschaftserhaltende Wirkung des Progesterons ist eine der wichtigsten Aufgaben dieses Hormons. Inwieweit die Nortestosteron-Verbindungen ebenfalls diese Wirkung haben, wurde tierexperimentell und klinisch geprüft. Vom Tierexperiment her sind allerdings nur sehr vorsichtige Schlüsse möglich, da erhebliche Speziesunterschiede in der Reaktion auf die ver-

schiedenen Gestagene bestehen und die Ergebnisse sich kaum auf den Menschen übertragen lassen.

PINCUS (38) und Mitarbeiter beobachteten die Implantation befruchteter Eier am Kaninchen nach Ovariectomie. Mit Progesteron wurde eine Implantationsquote von 40 % erreicht. Die Ergebnisse mit Norsteroiden waren grösstenteils negativ, lediglich mit Äthinyl-nor-testosteron in einer Tagesdosis von 0,25 mg wurde eine Implantationsquote von 85 % erreicht.

OVERBECK und DE VISSER (35 a) kastrierten trächtige weibliche Kaninchen und gaben 4 - 2,5 mg Progesteron täglich. Ein Teil der Foeten konnte erhalten werden. Die Schutzwirkung von Methyl-nor-testosteron war bei einer Tagesdosis von 1 - 10 mg nur sehr begrenzt.

Andere Nortestosteron-Verbindungen wurden nicht geprüft.

HODGKINSON (20) berichtet über 46 Frauen mit drohendem Abort, die mit Äthinyl-nor-testosteron behandelt wurden. Zwei davon litten an Diabetes. Bei einer Tagesdosis von 10 - 20 mg kam es meist prompt zum Sistieren der Blutung und der Wehen. In 45,4 % kam es zur Geburt lebender Kinder.

ABRAMSON (1) behandelte 17 Frauen mit drohendem Abort, bei denen z.T. Wehen und Blutungen gleichzeitig bestanden, mit 2 mal 20 mg Äthinyl-nor-testosteron 5 Tage lang, anschliessend gab er 2 mal 10 resp. 2 mal 5 mg Äthinyl-nor-testosteron täglich. In 10 Fällen konnte die Schwangerschaft erhalten werden. Von deutschen Autoren liegen z.Zt. noch keine grösseren Erfahrungsberichte vor. Wegen einer etwaigen androgenen Nebenwirkung ist man bei der Verwendung der Norsterioide bei dieser Indikation zurückhaltend.

KRÄUBIG und GELLER (27) empfehlen neben der absoluten Ruhigstellung bei drohendem Abort Einleitung der Behandlung mit einem Depotpräparat (17 -Hydroxyprogesteronkapronat 250 mg). Anschliessend täglich 3 mal 10 mg Äthinyl-nor-testosteron.

RÜCKL und KLEIN (47) berichten über 6 Fälle von drohendem Abort, die mit Methyl-nor-testosteron behandelt wurden. Bei 5 Patientinnen konnte die Gravidität gehalten werden. Serienuntersuchungen des Smears ergaben einen schnell einsetzenden Luteinisierungseffekt und Normalisierung des Zellbildes.

WILL (64) verwandte die Norsterioide zur Behandlung des drohenden Abortus nicht, da in Tierversuchen und bei der Frau selbst bei gering virilisierenden Testosteronverbindungen ein Absterben der Foeten und Keimschädigung beobachtet wurden. (ABT (66), DAVIS und POTTER (68), ROCHAT (71), ZANDER und MÜLLER (72)).

KAUFMANN (24) fordert, dass jedes Steroid vor Verabreichung an den mütterlichen Organismus auf seine eventuelle androgene Wirkung zu prüfen ist, und weist in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung von WILKINS (63) und Mitarbeiter hin.

Sie beobachteten in 14 Fällen Virilisierung des Foetus, in 15 Fällen war 17-Äthynyl-testosteron (Pregneninolon) gegeben worden, in 2 Fällen Progesteron, in einem Fall beide Präparate kombiniert.

Als einziges Norsteroid wäre demnach nur das Äthynyl-nor-testosteron für diese Indikation in Betracht zu ziehen, da experimentell und klinisch keine androgenen Wirkungen festzustellen sind.

Nebenwirkungen und Verträglichkeit der Nortestosteron-Verbindungen

Nebenerscheinungen äussern sich bei hoher Dosierung in Übelkeit, Schwindelgefühl, allgemeiner Wasserretention, lokaler Ödembildung und Kopfschmerzen.

OBER (33) stellte bei der Anwendung von Äthynyl-nor-testosteron in physiologischer Dosierung in 90 % gute Verträglichkeit fest. In der gleichen Grössenordnung traten bei der Verwendung von Methyl-nor-testosteron in 30 % der Fälle Unverträglichkeitserscheinungen auf.

POTS (42), KNÖRR (26), NAPP (31) und WASCHKE (61) stellten bei der Verwendung von Äthynyl-nor-testosteron oder Methyl-nor-testosteron in therapeutischer Dosierung keine Nebenerscheinungen fest und betonen z. T. die gute Verträglichkeit. Virilisierungserscheinungen wurden von diesen Autoren nicht beobachtet. Bei Tagesdosen über 20 mg können Nebenerscheinungen, wie Nausea, Kopfschmerzen oder Übelkeit auftreten. (KNÖRR (26), GREENBLATT (13)).

ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der Literatur wird im 1. Teil der Arbeit die chemische Konstitution der therapeutisch wichtigen Nor-Gestagene 17-Äthinyl-19-nor-testosteron, 17 α -Methyl-19-nor-testosteron und Äthyl-19-nor-testosteron dargestellt und auf die tierexperimentellen Untersuchungen mit diesen Stoffen eingegangen. Es interessiert von diesen Untersuchungen besonders der progestionale Effekt, die schwangerschaftserhaltende Wirkung, die Feststellung androgener Nebenwirkungen sowie die Beeinflussung des Eiweissstoffwechsels. Anschliessend daran werden die am Menschen vorgenommenen Untersuchungen, insbesondere die Aufbauversuche an der Vollkastratin, besprochen, aus denen sich die Testierung der neuen Gestagene ergibt.

Im 2. Teil der Arbeit wird auf die therapeutische Anwendungsmöglichkeit der Nor-Gestagene eingegangen. Es zeigt sich, dass bereits gute Ergebnisse bei der Behandlung funktioneller Blutungen und der Zyklusregulierung erreicht wurden. Es bestehen weitere therapeutische Anwendungsmöglichkeiten bei Myom und Endometriose sowie bei Dysmenorrhoe.

Die ovulationsunterdrückende Wirkung der Norsteroiden, die u. U. eine medikamentöse Geburtenkontrolle ermöglicht, wird diskutiert.

Über die Möglichkeit, die Nor-Gestagene auch, wie Progesteron, zur Behandlung der gefährdeten oder gestörten Schwangerschaft einzusetzen, kann weder auf Grund der tierexperimentellen Untersuchungen noch der vorliegenden therapeutischen Ergebnisse eine abschliessende Beurteilung abgegeben werden.

Auf Grund seiner guten gestagenen Wirkung, der geringen Nebenerscheinungen und des Fehlens einer androgenen Nebenwirkung hat das Äthinyl-19-nor-testosteron die grössere therapeutische Bedeutung gewonnen.

Die Forschung der letzten Jahre erbrachte neue grundlegende Erkenntnisse über die Produktion und Wirkung des Gelbkörperhormons mit erheblichen therapeutischen Konsequenzen. Die Nortestosteron-Verbindungen bieten eine weitere erwünschte Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten.

Ich danke Herrn Privat-Dozent Dr. G. DÖRING
für die Stellung des Themas und die Betreuung
der Arbeit und Herrn Professor. Dr. W. BICKEN-
BACH für sein Correferat.

LITERATURVERZEICHNIS

- Ohne Autor: Brit. med. J. 5091 : 297 (1958)
- Ohne Autor: Neue Zschr. ärztl. Fortb. 1, 47 : 608 (1958)
- Ohne Autor: Lancet 7032 : 1215 (1958)
- Abramson, D.: Ann. New York Acad. Sci. 71, 5 : 759 (1958)
- Bonacker, E.: Med. Mitt. 19, 2 : 61 (1958)
- Boschann, H.-W.: Ann. New York Acad. Sci. 71, 5 : 727 (1958)
- Davis, M.E. u. Wied, G.L.:
Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 10 : 916 (1957)
- Desaulles, P.A.: Geburtsh. u. Frauenhk. 18, 4 : 667 (1958)
- Djérassi, L., Miramontes, L., Rosenkranz und Sundheimer:
J. Am. Chem. Soc. 76, 4092 (1954)
- Döring, G.K.: Dtsch. med. Wschr. 82, 52 : 2233 (1957)
- Döring, G.K.: Münch. med. Wschr. 100, 43 : 1669 (1958)
- Döring, G.K.: Medizinalkalender 79 : 596 (1958)
- Férin, J.: J. Clin. Encor. 17, 10 : 1252 (1957) und
Acta endocr. 22, 303 (1956)
- Garcia, C.R., Pincus, G. u. Rock, J.:
Amer. J. Obstr. Gynec. 75, 1 : 82 (1958)
ref.: Ber. ges. Gynäk. 65, 1 : 17 (1958)
ref.: Ber. ges. Physiol. 200, 2 : 187 (1958)
- Greenblatt, R.B.: J. Clin. Endocr. 16, 7 : 869 (1956)
- Greenblatt, R.B.: Amer. J. Obstr. Gynec. 76, 3 : 626 (1958)
- Greenblatt, R.B. u. Jungk, E.C.:
J. Amer. Med. Ass. 166, 12 : 1461 (1958)

- Heller, C.G., Laidlaw, W.M. u. a.:
Konferenz über neue Steroidverbindungen mit
progestionaler Wirkung. Oktober 1957, New-
York Academy of Sciences.
- Herzt, R., Tullner, W. u. Raffelt, E.:
Endocrinology 54, 2 : 228 (1954)
- Hertz, R., Waite, J.H. u. Thomas, L.B.:
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 91, 3 : 418
(1956)
- Hodgkinson, C.P., Igna, E.J. u. Bukeavich, A.P.:
Ann. New York Acad. Sci. 71, 5 : 753,
(1958)
- Hodgkinson, C.P., Igna, E.J. u. Bukeavich, A.P.:
Amer. J. Obstetr. Gynec. 76, 2 : 279 (1958)
- Inhoffen, H.H. u. Hohlweg, W.:
Naturwissenschaften 26, 96 (1938)
- Jadrijevic, D. u. a.:
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 91, 1 : 38
(1956)
- Kaiser, R.:
Geburtsh. u. Frauenhk.
- Kaufmann, Weber und Zander:
Dtsch. med. Wschr. 84, 8 : 359 (1959)
- Kistner, R.W.:
Amer. J. Obstetr. Gynecol. 75, 2 : 264
(1958)
- Knörr, K.:
Med. 1957, 51 : 1898
ref.: Ber. ges. Gynäk. 64, 3 : 178 (1958)
- Kräubig, H. u. Geller, H.F.:
Med. Klin. 53, 45 : 1948
- Lauritzen, Chr.:
Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 9 : 807 (1957)
- Lewin, I., Kabakow, B., Spencer, H. u. Laszlo, D.:
Seventh International Cancer Congress, Lon-
don, July 1958

- McGinty, D.A. u. Djérassi, C.:
Ann. New York. Acad. Sci. 71, 5 : 500
(1958)
- Napp, J.H. u. Rothe, A.: Dtsch. med. Wschr. 83, 9 : 325 (1958)
- Ober, K.G.: Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 7 : 610 (1957)
- Ober, K.G., Müting, L. u. Weber, M.:
Dtsch. med. J. 9, 10 : 489 (1958)
- Ober, K.G.: Geburtsh. u. Frauenhk. 18, 4 : 671 (1958)
- Overbeck, G.A. u. De Visser, J.:
Acta endocr. 22, 318 (1956)
J. Am. Endocr. 17, 268 (1956)
- Pincus, G., Chang, M.C. u. a.:
Science 124, 3227 : 890 (1956)
- Pincus, G.:
Acta endocr. Suppl. 28 zu Vol. 23 : 18 (1956)
ref.: Ber. ges. Gynäk. 61, 4 : 296 (1957)
- Pincus, G., Chang, M.C. u. a.:
Endocrinology 59, 6 : 695 (1956)
- Pincus, G.:
Lancet 7025 : 844 (1958)
- Pots, P.:
Geburtsh. u. Frauenhk. 18, 4 : 673 (1958)
ref.: Ber. ges. Gynäk. 66, 1 : 13 (1958)
- Pots, P.:
Klin. Wschr. 36, 17 : 824 (1958)
- Pots, P.:
Zbl. Gynäk. 79, 14 : 529 (1957)
ref.: Dtsch. med. Wschr. 82, 39 : 1704 (1957)
- Rock, J., Pincus, G. u. García, C.R.:
Science 124, 3227 : 891 (1956)
ref.: Ber. ges. Physiol. 190, 3 : 306 (1957)
ref.: Chem. Zbl. 1958 : 4834
- Rock, J., Garcia, C.R. u. Pincus, G.:
Recent Progr. Horm. Research 13 : 323 (1957)
ref.: Ber. ges. Gynäk. 63, 4 : 308 (1958)

- Roland, M.: Konferenz über neue Steroidverbindungen mit progestionaler Wirkung, Oktober 1957, New York Academy Sciences.
- Rothe, A. u. Napp, J. H.: Orale Gestagene in der Therapie hormonaler Störungen.
ref.: Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 11 : 1067 (1957)
(53. Tagung der Nordwestdeutschen Ges. f. Gynäkologie in Kiel vom 24. - 26. Mai 57)
- Rückl, N. u. Klein: Med. Klinik 53, 3 : 100 (1958)
- Savi, C. u. Cigada, G.: Arzneimittelforschung 8, 4 : 210 (1958)
- Seelen, I. L.: Gebh. u. Frauenhk. 18, 4 : 667 - 76 (1958)
- Staemmler, H. J. u. Lauritzen, Chr.:
Med. Klin. 51, 51 : 2167 (1956)
- Staemmler, H. J. u. Lauritzen, Chr.:
Med. Klin. 52, 43 : 1861 (1957)
- Staemmler, H. J. u. Lauritzen, Chr.:
Medizinische 1957, 51 : 1894
- Staemmler, H. J. u. Lauritzen, Chr.:
Zbl. Gynäk. 80, 19 : 754 (1958)
ref.: Dtsch. med. Wschr. 83, 48 : 2147 (1958)
- Stolte, L. A. M.: Dissertation 1940
- Stolte, L. A. M.: Gebh. u. Frauenhk. 18, 4 : 1558 667 - 76
- Tullner, W. W. u. Hertz, R.:
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 94, 2 : 298 (1957)
- Tyler, E. T. u. Olson, H. J.:
The American Medical Association Annual Meeting, June 1958

- Tyler, E.T. u. Olson, H.J.:
Ann. New York Acad. Sci. 71, 5 : 704 (1958)
- Ufer, J.:
Geburtsh. u. Frauenhk. 18, 4 : 667 - 70 (1958)
- Waschke, G.:
Zbl. Gynäk. 79, 31 : 1199 (1957)
- Waschke, G.:
Ärztl. Wschr. 13, 37 : 821 (1958)
- Wied, G.L. u. Davis, E.: Ann. New York Acad. Sci. 71, 5 : 599 (1958)
- Wilkins, L., Jones, H.W., Holman, G.H., Stempel, R.S.:
J. Clin. Endocr. 18 : 559 (1958)
- Will, I.:
Zbl. Gynäk. 80, 8 : 317 (1958)
- Abt:
Geburtsh. u. Frauenhk. 13, 52 (1953)
- Buchholz, Dibbelt u. Schild:
Geburtsh. u. Frauenhk. 14 : 620 (1954)
- Davis u. Potter:
Endocrinology 42, 370 (48)
- Hoffmann, v. Lam:
Zbl. Gynäk. 70 : 1177 (1948)
- Ober, Klein u. Weber:
Brch. Gyn. 184, 543 (1954)
- Rochat:
Gynäcologie: 128, 405 (1949)
- Rust:
Zbl. Gynäk. 78 : 1363 (1956)
- Saunders u. Drill:
Endocrinology 58, 567 (1956)
- Zander u. Müller:
Geburtsh. u. Frauenhk. 13, 216 (1953)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 11. Juli 1911 in Hagen/Westf. als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. jur. Robert Kugel und seiner Ehefrau Bertha geb. Geilen geboren. Nach Besuch der Vorschule besuchte ich das städtische Gymnasium und Realgymnasium zu Hagen/Westf. und legte im März 1931 die Reifeprüfung ab. Ich studierte Medizin an den Universitäten München und Leipzig und bestand am 28. Juni 1938 das medizinische Staatsexamen an der Universität Leipzig mit dem Prädikat "gut". Nach dem Medizinalpraktikantenjahr, das ich an der Medizinischen Klinik des Johannstädter Krankenhauses Dresden (Prof. Grote) und der Staatl. Frauenklinik und Hebammenlehranstalt Dresden (Prof. Warnekros) ableistete, erhielt ich am 1. 8. 1939 die Bestellung als Arzt. Anschliessend war ich bis April 1945 Assistenzarzt an der Städtischen Frauenklinik Dresden.

Vom 1. 11. 1945 bis 31. 10. 1947 war ich Oberarzt und kommissarischer Leiter der Städtischen Frauenklinik Dresden-Friedrichstadt, anschliessend bis November 1957 Chefarzt der Frauenklinik am Stadt Krankenhaus Dresden-Neustadt.

Von März 1953 bis Oktober 1959 war ich in der Leitung der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der Schering A.G. tätig. Seit November 1958 habe ich mich als Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in München niedergelassen.

